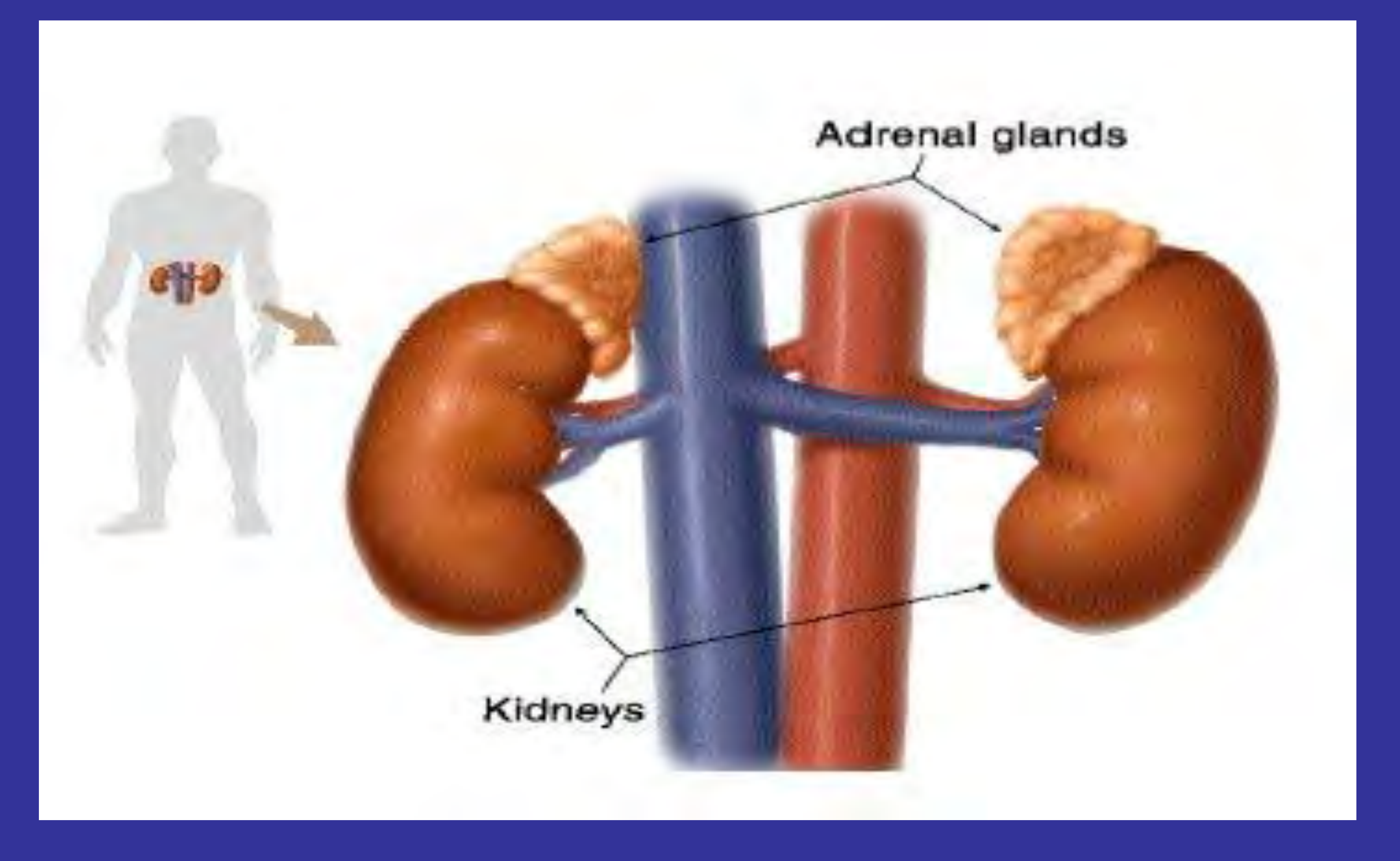
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

Le syndrome de Cushing

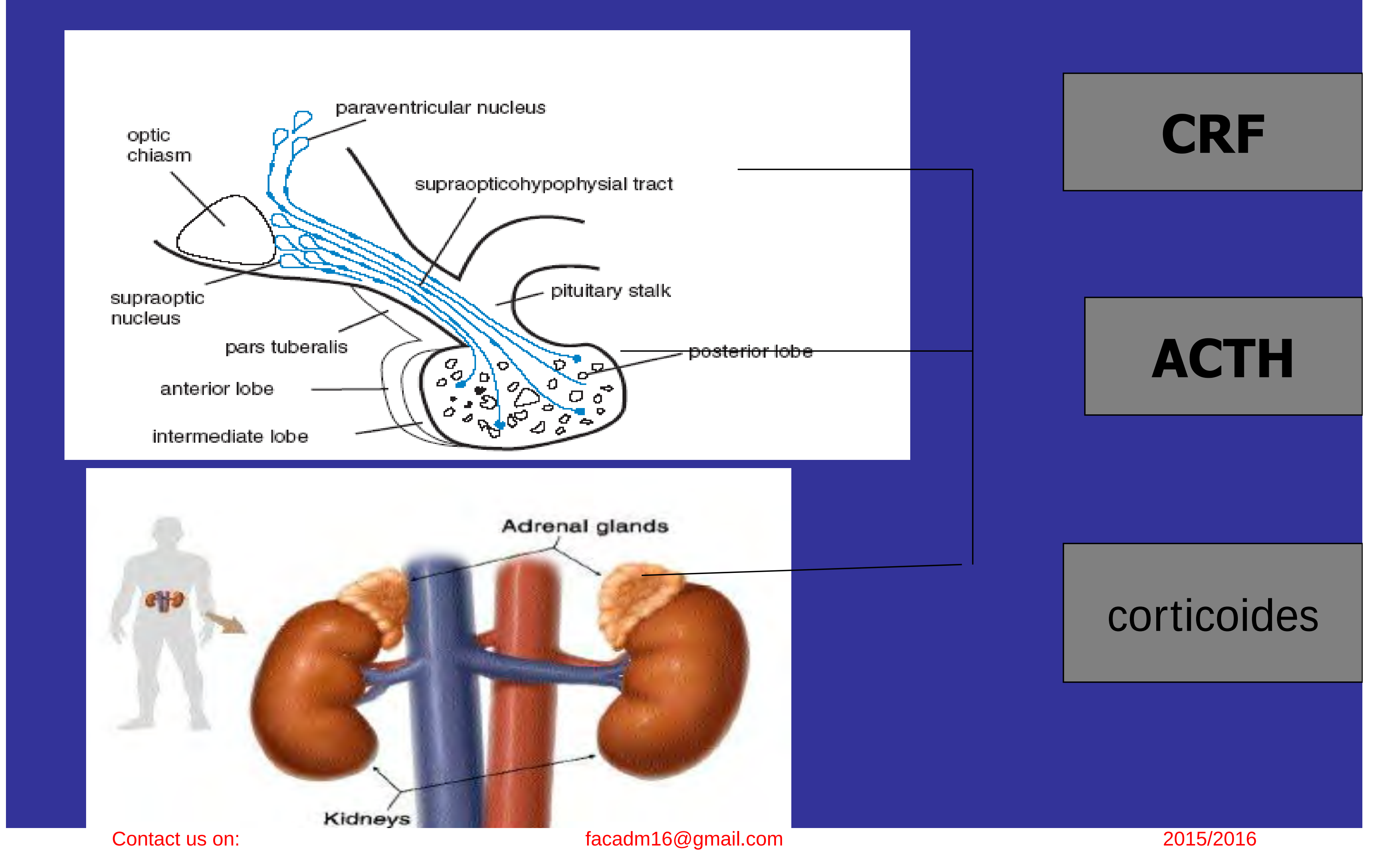
1869-
1939

Dr Bensalah
Service Endocrinologie HCA

Rappel anatomique 1



Rappel Physiologique



Rappel histologique

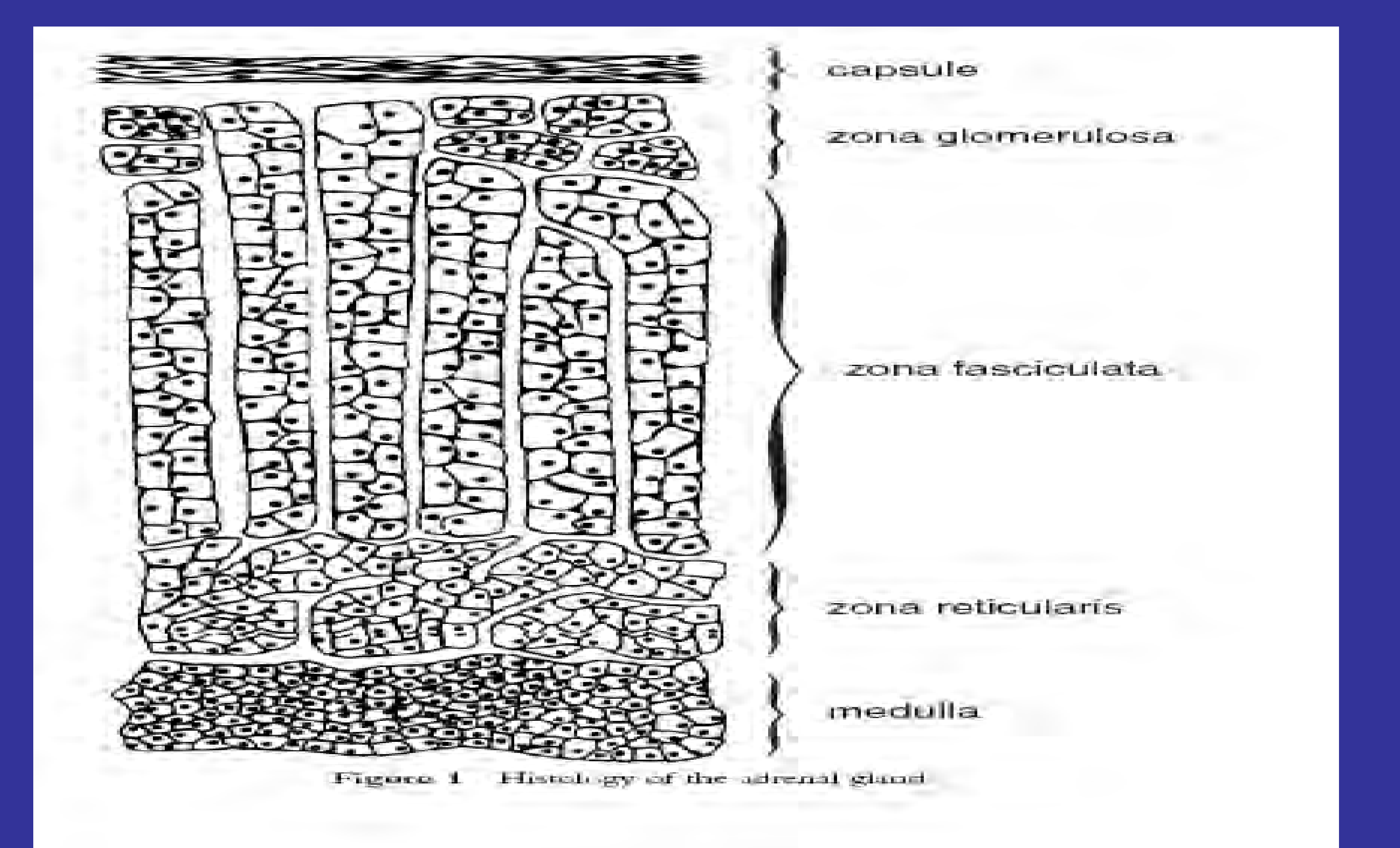


Figure 1 Histology of the adrenal gland

Rappel physiologique

Gluco corticoides	Minéralo corticoides	Androgènes
Effet hyperglycémiant Rétention de Na Résorption osseuse Inhibe la synthèse prot Action anti Inflammatoire Anti immunitaire Effet vasoconstricteur	Rétention sodée	Homme: Même action que la testostérone testiculaire Femme pilosité

Rappel physiologique 2

Hypophyse

Tumeurs neuro endocrines
Thymus
Bronchiques
Phéo
CMT

Définition

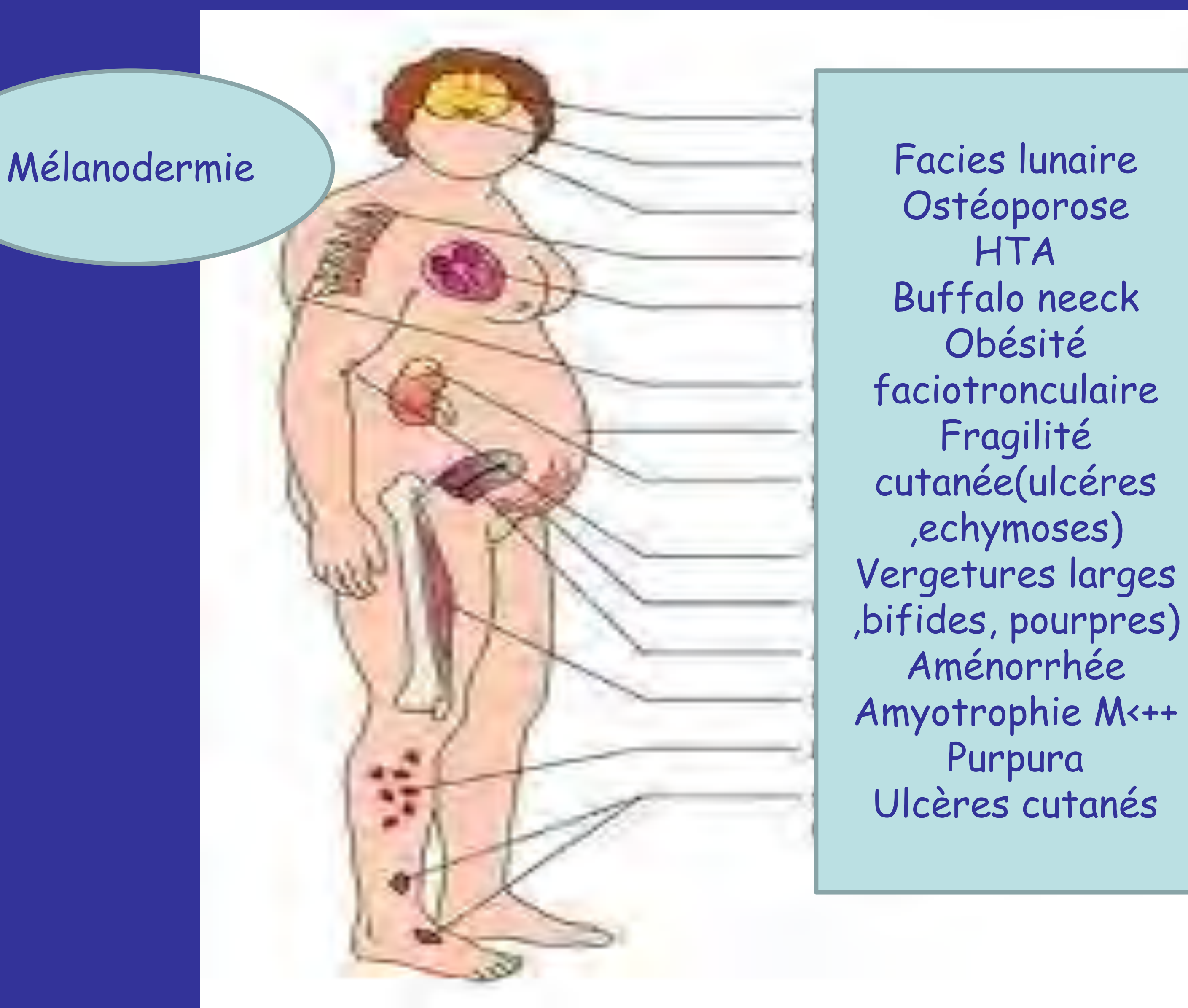
- Sd de Cushing :augmentation de la production du cortisol par la glande surrénalienne
- Hyper corticisme endogène et non freinable ≠
- Hyper corticisme iatrogène

Définition

Syndrome de Cushing

- **ACTH Dépendant**
  - Maladie de Cushing Adénome corticotrope
  - Syndrome para néoplasique
- **Non ACTH Dépendant**
  - Adénome surrénalien
  - Cortico surrénalome

Signes cliniques



Signes cliniques

Acnée,séborrhée,hirsutisme ,favoris

The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

TABLE 1. Overlapping conditions and clinical features of Cushing's syndrome[a]

Symptoms	Signs	Overlapping conditions
Features that best discriminate Cushing's syndrome; most do not have a high sensitivity		
	Easy bruising	
	Facial plethora	
	Proximal myopathy (or proximal muscle weakness)	
	Striae (especially if reddish purple and > 1 cm wide)	
	In children, weight gain with decreasing growth velocity	
Cushing's syndrome features in the general population that are common and/or less discriminatory		
Depression	Dorsocervical fat pad ("buffalo hump")	Hypertension[b]
Fatigue	Facial fullness	Incidental adrenal mass
Weight gain	Obesity	Vertebral osteoporosis[b]
Back pain	Supraclavicular fullness	Polycystic ovary syndrome
Changes in appetite	Thin skin[b]	Type 2 diabetes[b]
Decreased concentration	Peripheral edema	Hypokalemia
Decreased libido	Acne	Kidney stones
Impaired memory (especially short term)	Hirsutism or female balding	Unusual infections
Insomnia	Poor skin healing	
Irritability		
Menstrual abnormalities		
In children, slow growth	In children, abnormal genital virilization	
	In children, short stature	
	In children, pseudoprecocious puberty or delayed puberty	

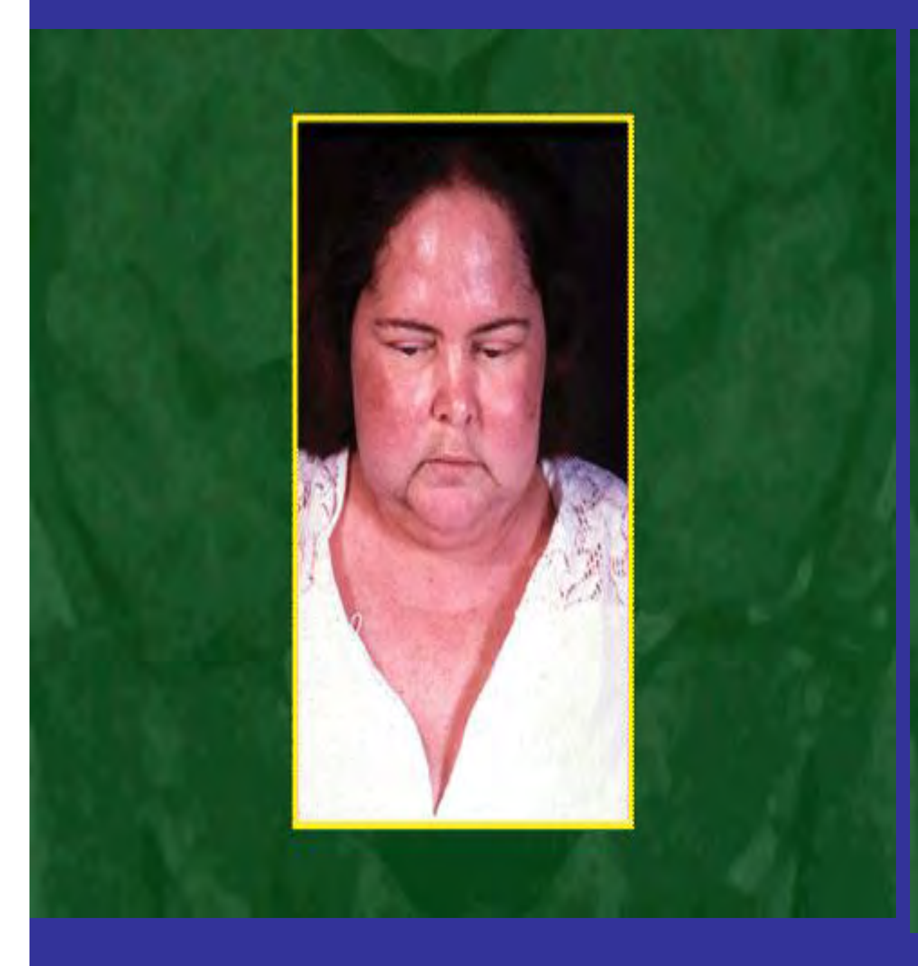
jcem.endojournals.org J Clin Endocrinol Metab. May 2008, 93(5):1526–1540

Signes cliniques

- Nourrisson atteint d'un syndrome de Mc Cune Abright:Facies lunaire

The Journal of Pediatrics • June 2008

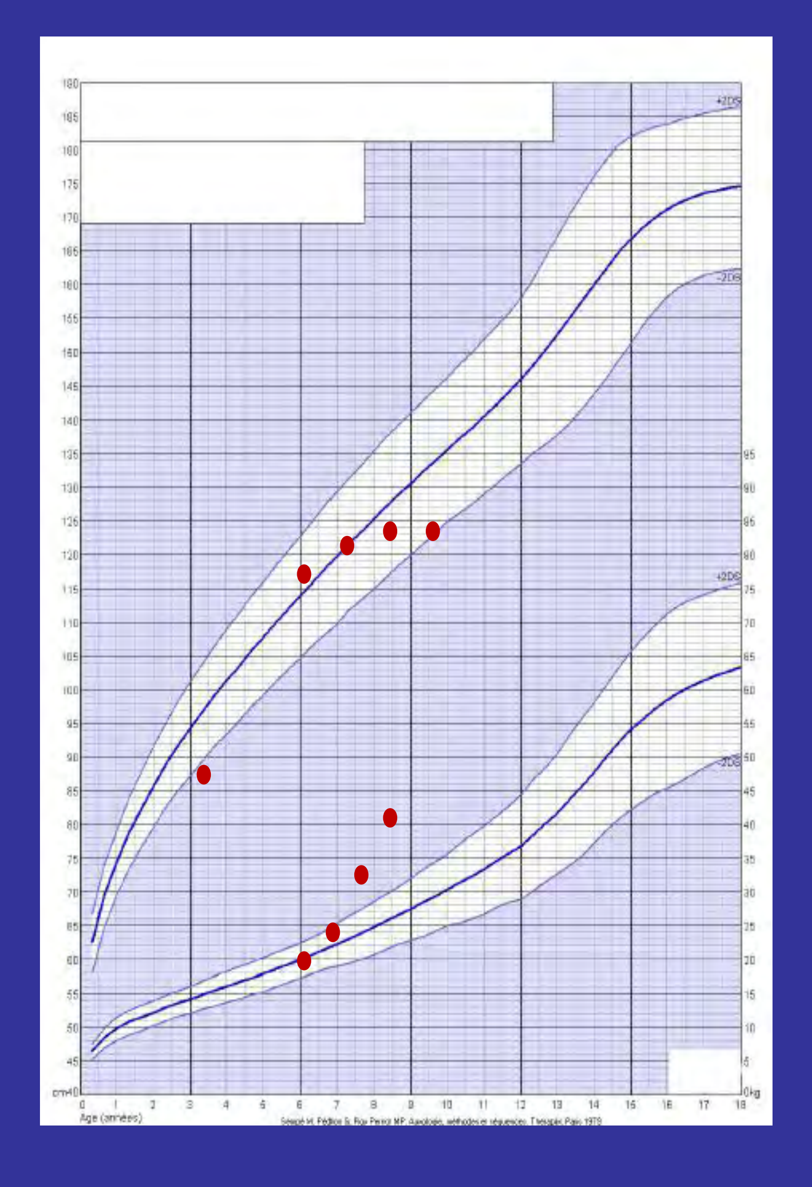
Signes cliniques



Signes cliniques

Signes cliniques

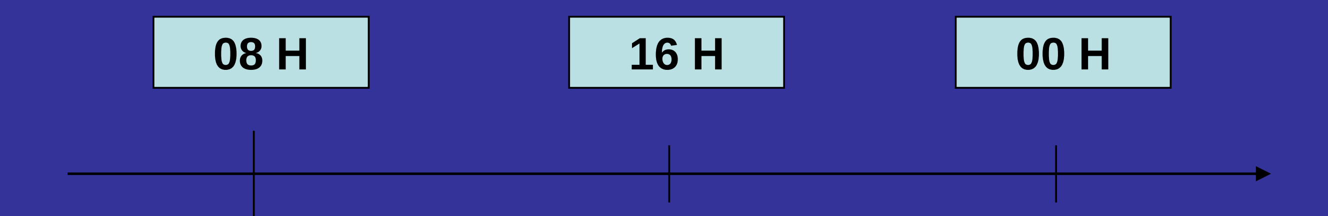
- Pseudo puberté précoce isosexuelle
- Virilisation des OGE pseudopuberté précoce hétéro sexuelle
- Retard pubertaire
- Ralentissement de la croissance avec prise de poids
- Arrêt de la croissance ou Retard de croissance avec prise de poids



Signes biologiques

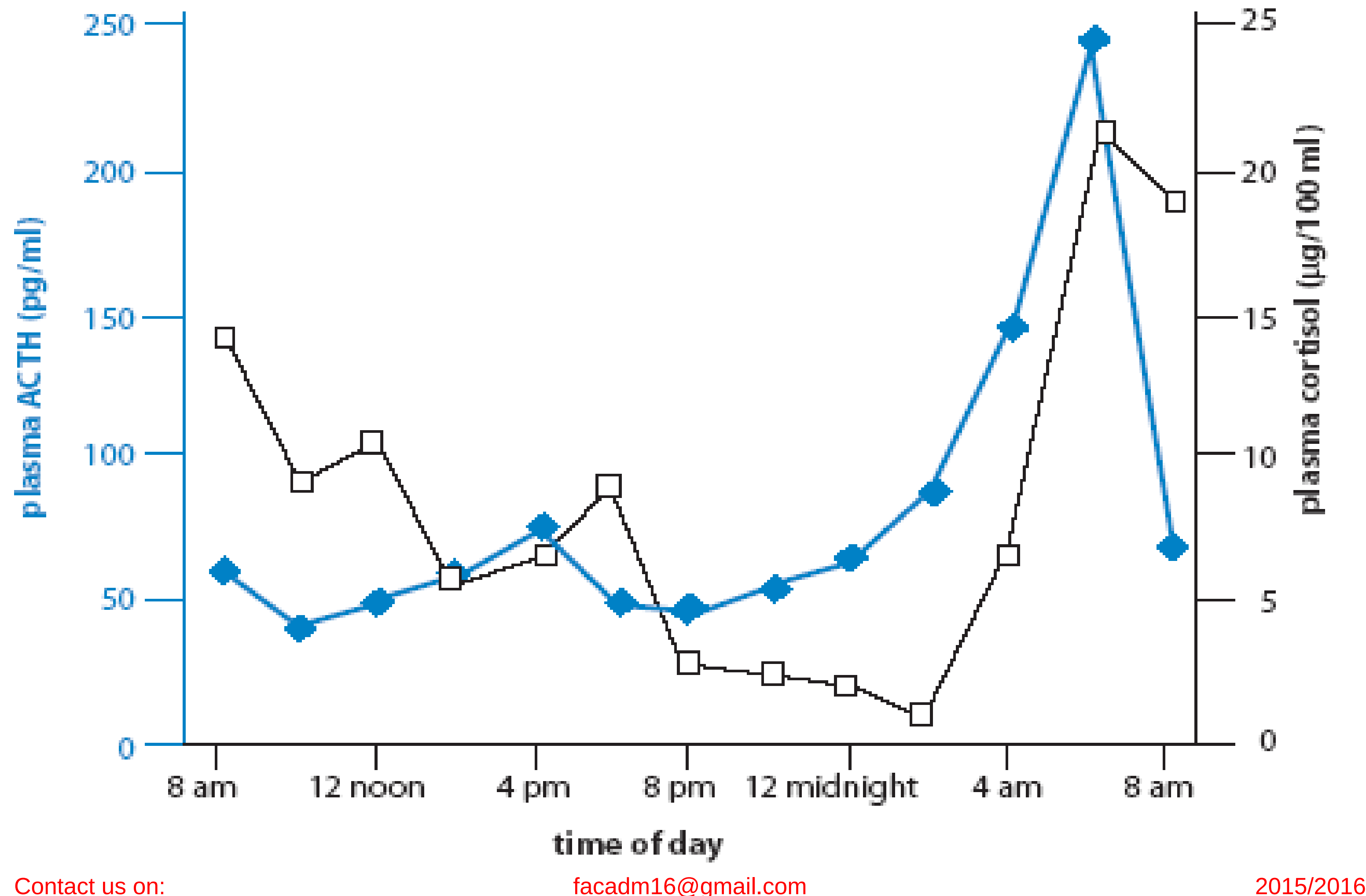
- Glycémie: diabète , Troubles de la tolérance glucosée
- Dyslipémie:TG ++
- NFS;polyglobulie
- Ionogramme sanguin:
  - Hyper natrémie
  - Hypokaliémie

Exploration hormonale
1- Cycle du cortisol



- Cycle rompu si cortisol à **minuit** ↗
- Cortisol plasmatique à minuit normalement<270nmol/l
- Cortisol salivaire++(SPS,SS++)

Bilan hormonal
1-Cycle nycthéméral du cortisol



Attention aux prises médicamenteuses!!

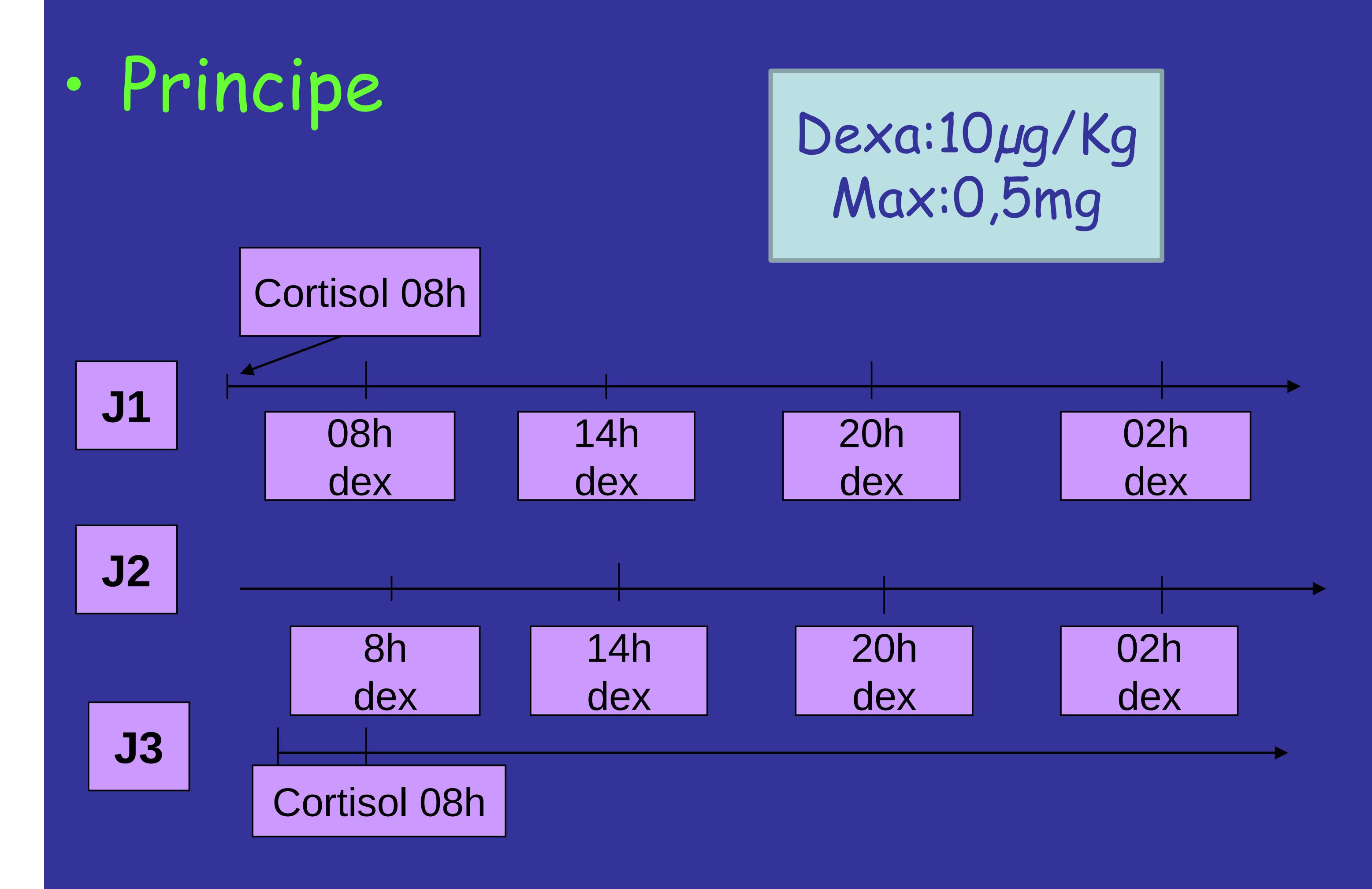
TABLE 3. Selected drugs that may interfere with the evaluation of tests for the diagnosis of Cushing's syndrome[a]

Drugs
Drugs that accelerate dexamethasone metabolism by induction of CYP 3A4
Phenobarbital
Phenytoin
Carbamazepine
Primidone
Rifampin
Rifapentine
Ethosuximide
Pioglitazone
Drugs that impair dexamethasone metabolism by inhibition of CYP 3A4
Aprepitant/fosaprepitant
Itraconazole
Ritonavir
Fluoxetine
Diltiazem
Cimetidine
Drugs that increase CBG and may falsely elevate cortisol results
Estrogens
Mitotane
Drugs that increase UFC results
Carbamazepine (increase)
Fenofibrate (increase if measured by HPLC)
Some synthetic glucocorticoids (immunoassays)
Drugs that inhibit 11β-HSD2 (licorice, carbenoxolone)

J Clin Endocrinol Metab, May 2008, 93(5):1526–1540

Exploration hormonale
2-Freinage faible

- Principe



Exploration hormonale
2-Freinage faible

- Freinage faible négatif si cortisol après freinage faible **>50nmol/l**
- Freinage faible négatif

=

syndrome de Cushing

Test de freinage minute

- Intérêt
- Eliminer un état d'hpercorticisme en ambulatoire
- Réalisation:
- Administration à minuit de 20µg/Kg(maximum 1mg)de Dectancyl0.5mg et doser la cortisolémie à 8heures
- Résultats:une cortisolémie à 8h<50nmol/l:
- Dc de syndrome de cushing éliminé.

Exploration hormonale
3-Cortisol libre urinaire

- Excellent reflet du cortisol libre plasmatique
- corrélé à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nycthémère
- Urines des 24 heures
- Créatinurie
- Dans Sd de Cushing =3-4x la norme

Exploration hormonale
En somme:

Sd de Cushing

=

1- Cycle du cortisol rompu

et/ou

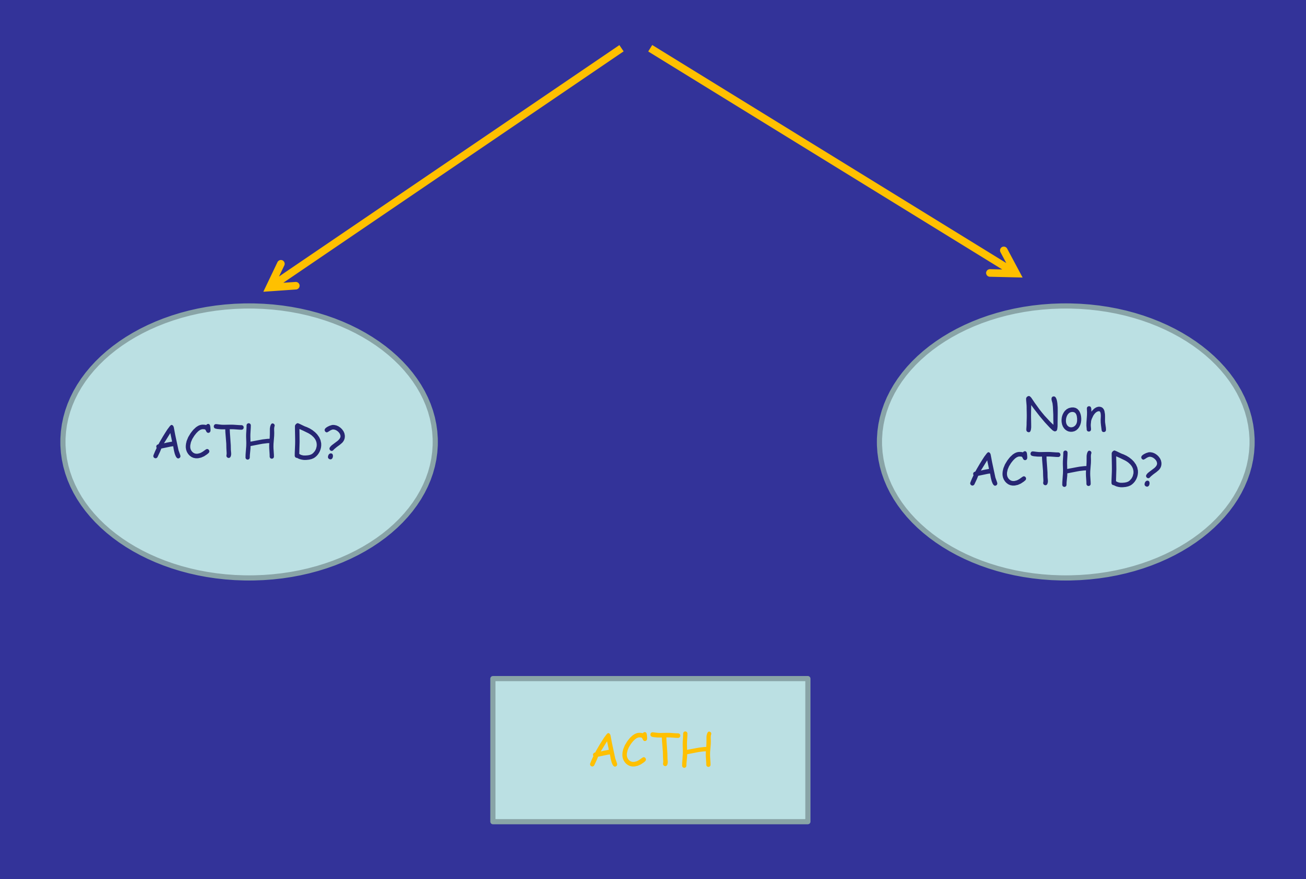
2-Cortisol libre urinaire ↗

et/ou

3-Freinage faible négatif

Diagnostic étiologique

Sd de cushing endogène confirmé

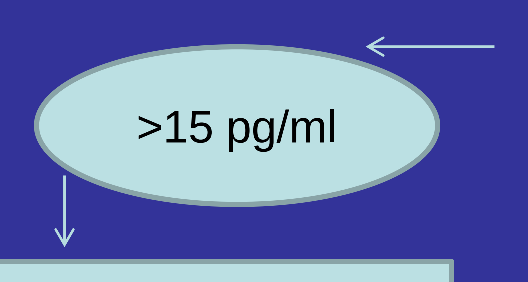


Dosage de l'ACTH

- Se fait sur tube violet
- Prélèvement et transport dans de la glace+++
- Acheminement rapide au laboratoire
- Centrifugation rapide
- Dégradation rapide de l'ACTH par les protéases plasmatiques.
- Dosage IRMA +++++

Dosage de l'ACTH

ACTH



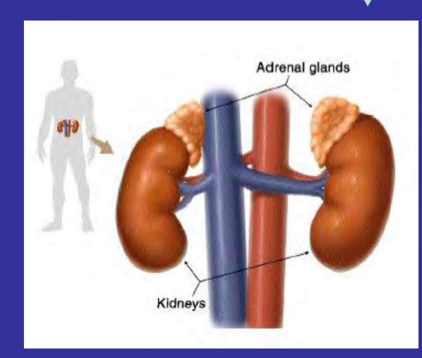
>15 pg/ml

Sd Cushing
ACTHD

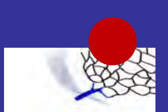
5-15 pg/ml

?

<5 pg/ml



Sd Cushing Non
ACTHD
Surrénalien

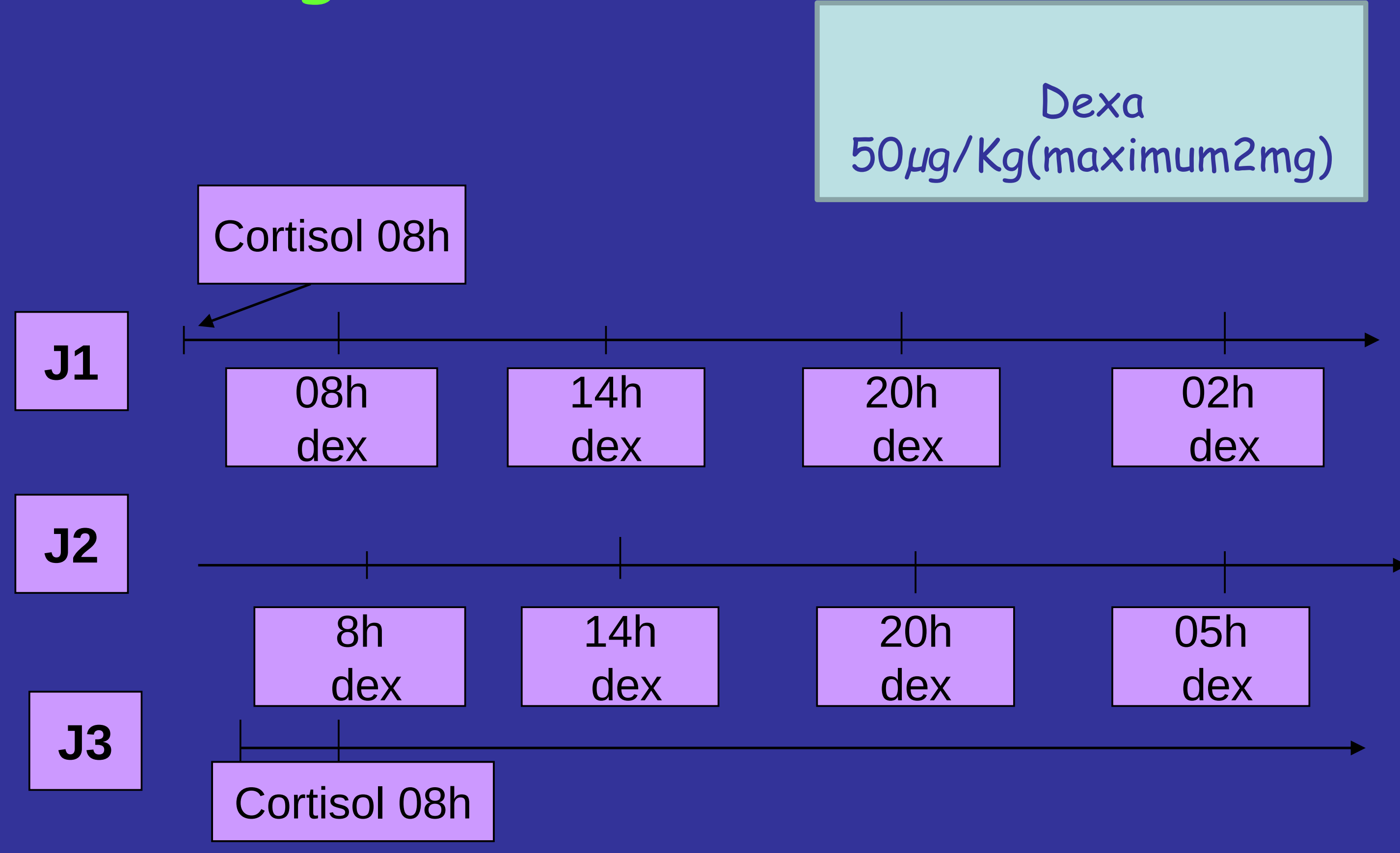


Maladie de Cushing
Adénome corticotrope
Taux proportionnel à la taille

Sécretion ectopique d'ACTH
ACTH ↗↗↗

Diagnostic étiologique

- Freinage fort



Diagnostic étiologique

Freinage fort positif

=

Diminution du cortisol et de l'ACTH

> 50%

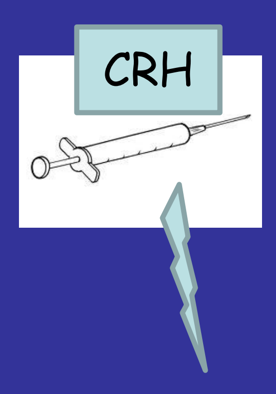
Si freinage fort positif

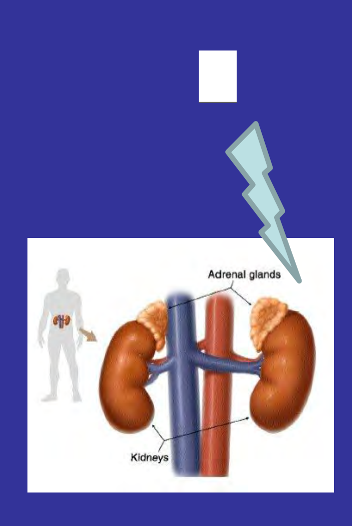
=

En faveur de la maladie de Cushing

Test au CRH

- Injection IV 1µg/Kg de CRH
- Dosage de l'ACTH et du cortisol
- -5,0,+15,+30,+45,+60min
- Sensibilité :70-95%
- Spécificité:90-100%
- Positif si
- **ACTH>50%**
- **Cortisol>50%**



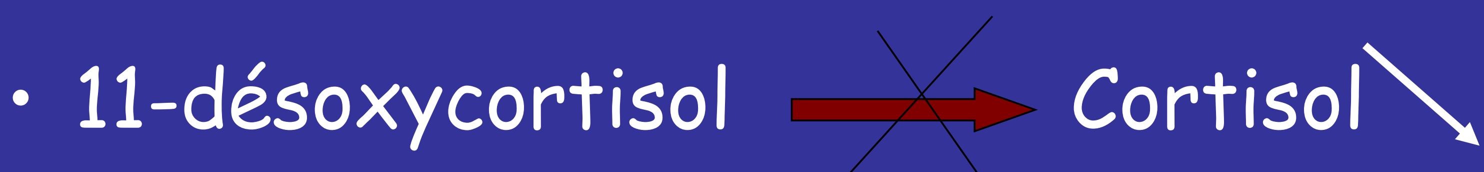


Test à la vasopressine

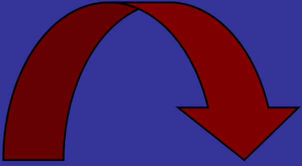
- 10µg de desmopressine IV
- Cortisol ,ACTH
- 0'+15,+30,+45,+60
- Effets secondaires:
- Flush ,TAC, Hypotension, céphalées.
- ACTH ↗ 35-50%
- Cortisol ↗ 20-36%

- Dans la maladie de Cushing: réponse positive car C corticotrope expriment RV3 (85%)
- Dans le SCPN:30% expriment le V3
- N'est pas utilisé souvent dans le Dc= entre MC et SCPN
- Récidive de MC

Test à la métyrapone



- 11-désoxycortisol $\xcancel{\rightarrow}$ Cortisol ↘



Réponse explosive dans la Maladie de Cushing
≠
SCPN

Insensibilité aux glucocorticoides

Test à la métopyrone

- Chez le sujet normal:
- Taux de 17(OH) corticostéroides <10pg/24H
- Maladie de Cushing =réponse explosive de l'axe corticotrope
- sécrétions ectopiques d'ACTH du fait de l'insensibilité attendue de ces tumeurs au rétrocontrôle des corticoïdes

Test à l'AVP

- Test à l'AVP

AVP

RV3+++

Cellule corticotrope

RV2

Test à la LVP

- La LVP stimule la sécretion de l'ACTH par les cellules corticotrope /RV1
- 10U IM en bolus de LVP
- Dosage cortisol et ACTH avant et 60 min après .

SCPN/Biologie

- Autres explorations biologiques:

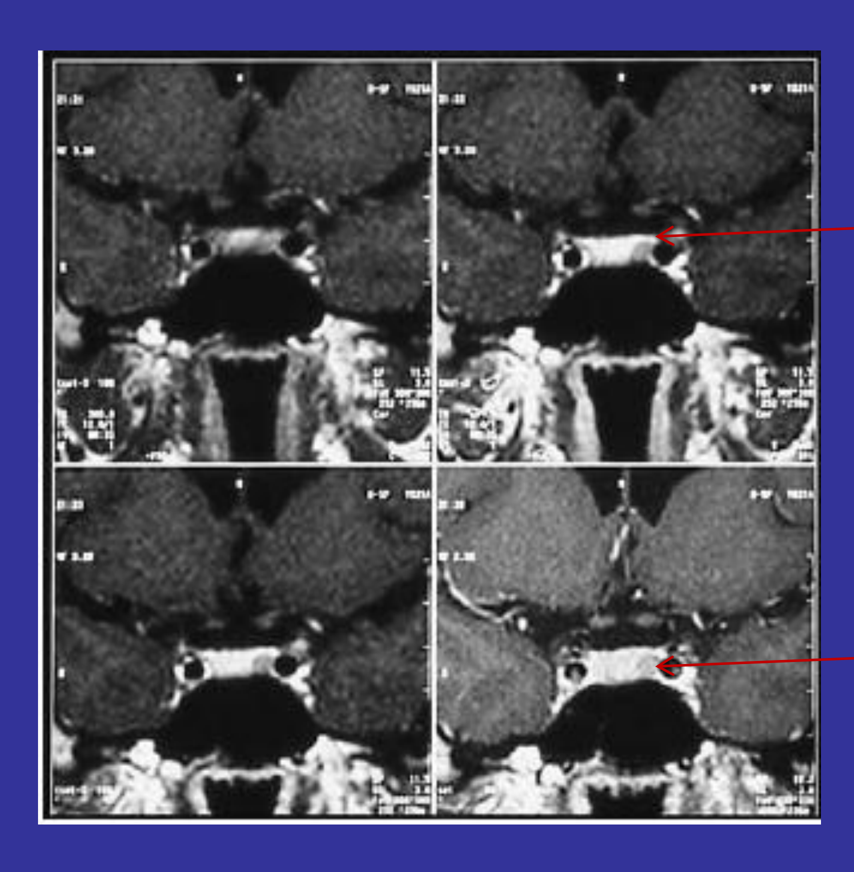
1-Produits de maturation de la POMC

- Dosage :POMC,Endorphine B,LPH/ACTH
- Tm agressives +++

2-Marqueurs tumoraux:dérivés
méthoxylés,TCT,Chromogranine A,ACE,NSE,

- 5-HIA urinaires.

IRM hypophysaire



Microadénome hypophysaire de 4 mm latéralisé à gauche au contact du sinus caverneux

IRM Hypophysaire

- Sensibilité de l'IRM HPP:50-70%
- Faux positif 10-20%
- D'autant plus fréquents que l'adénome est petit
- Hyperplasie des cellules corticotropes sans adénome vrai
- IRM dynamique
- L'absence d'adénome individualisable n'exclu pas le diagnostic de maladie de cushing(adénome corticotrope)

SCPN/cathétérisme des SPI

FIG. 1. Anteroposterior view from retrograde petrosal sinus venogram demonstrates normal symmetric IPSs. *Arrows* indicate the cavernous site of sampling catheters (1), the middle site of sampling catheters at the junction of the horizontal and vertical segments of IPS (2), and the low site of sampling catheters in the IPS just above the basilar plexus (3).

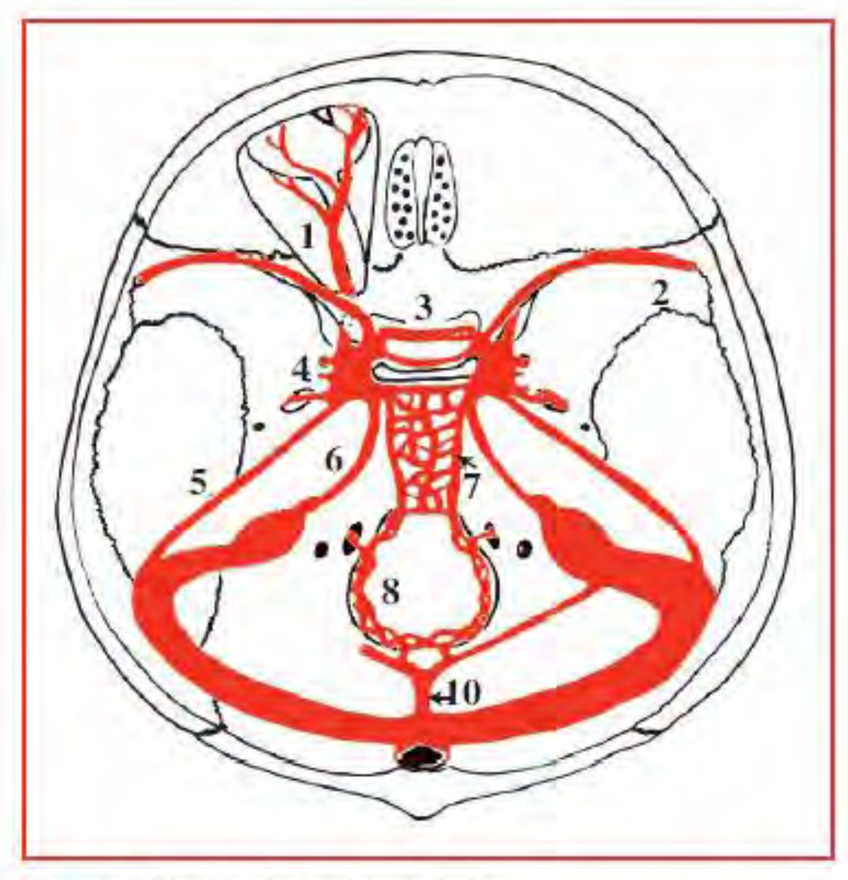
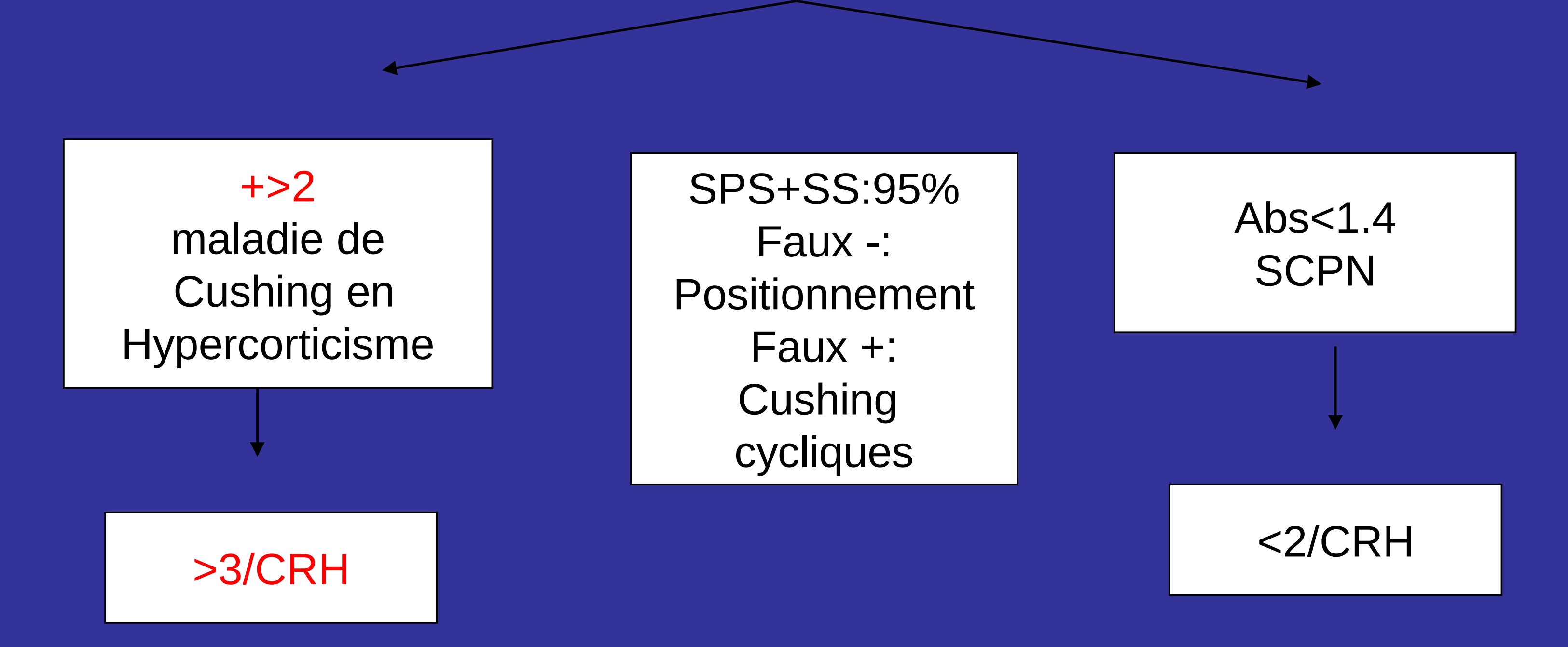


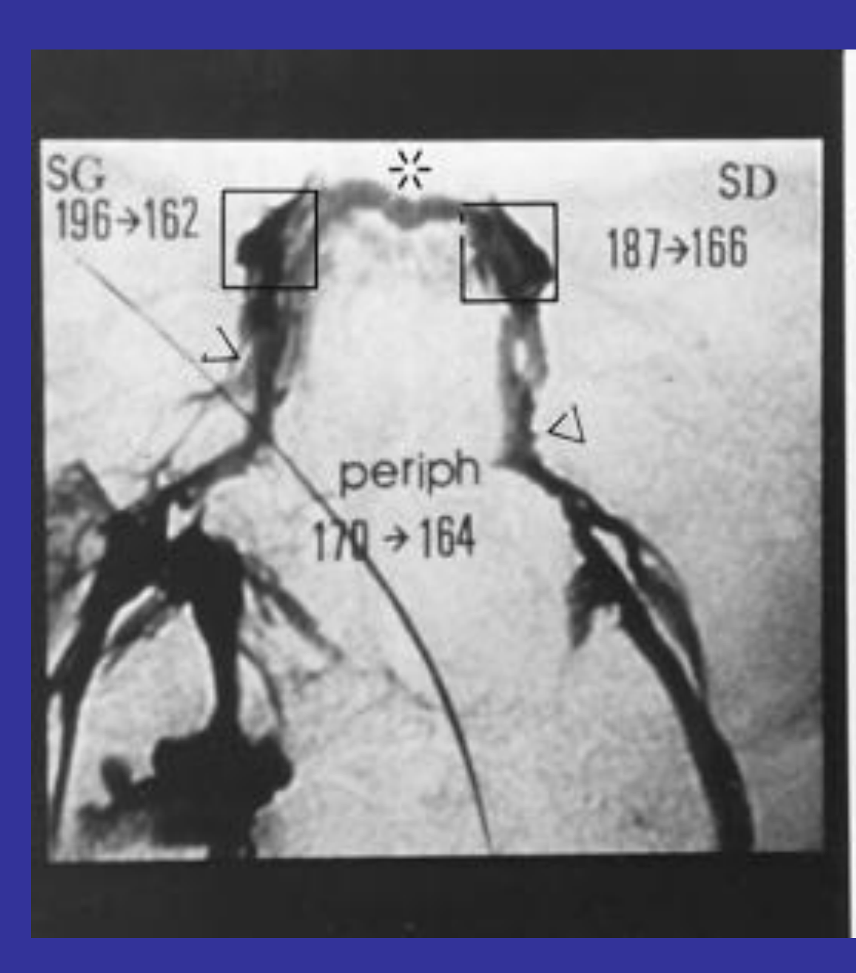
Figure 1. Sinus veineux intracrâniens.
1 : veine ophtalmique ; 2 : sinus sphéno-pariétal ; 3 : sinus inter-caverneux ; 4 : loge caverneuse ; 5 : sinus pétreux inférieur ; 6 : sinus pétreux supérieur ; 7 : plexus basilaire ; 8 : veine du trou occipital ; 9 : golfe jugulaire ; 10 : sinus occipital

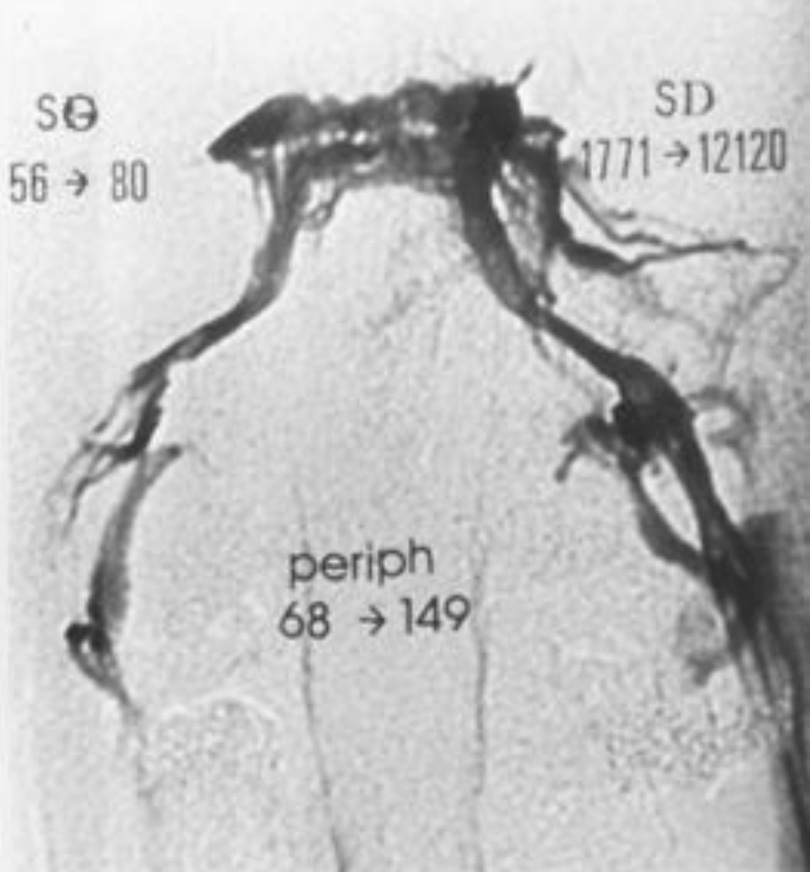
Cathétérisme des sinus pétreux inférieurs

- [ACTH] veines du SP<+Veines périphériques gradient



SCPN/Cathétérisme des SPI





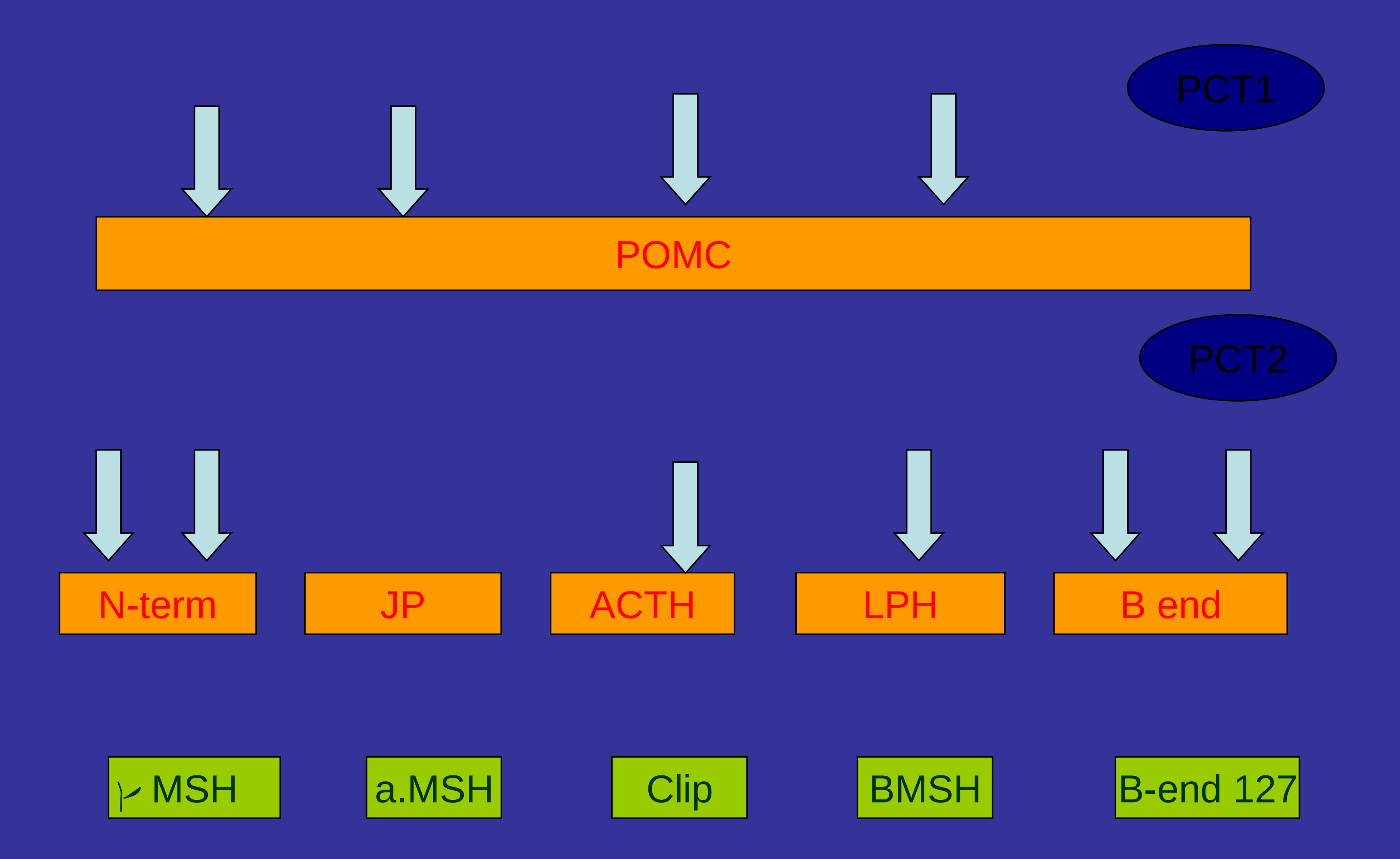
Syndrome de Cushing ACTH D
Maladie de Cushing

- La maladie de Cushing est très rare chez l'enfant (0,55/100 000 enfants de
- 0-19 ans) et représente 85 % des syndromes de Cushing.
- L'âge moyen est
- de 14,1 ans et 90 % sont des microadénomes.

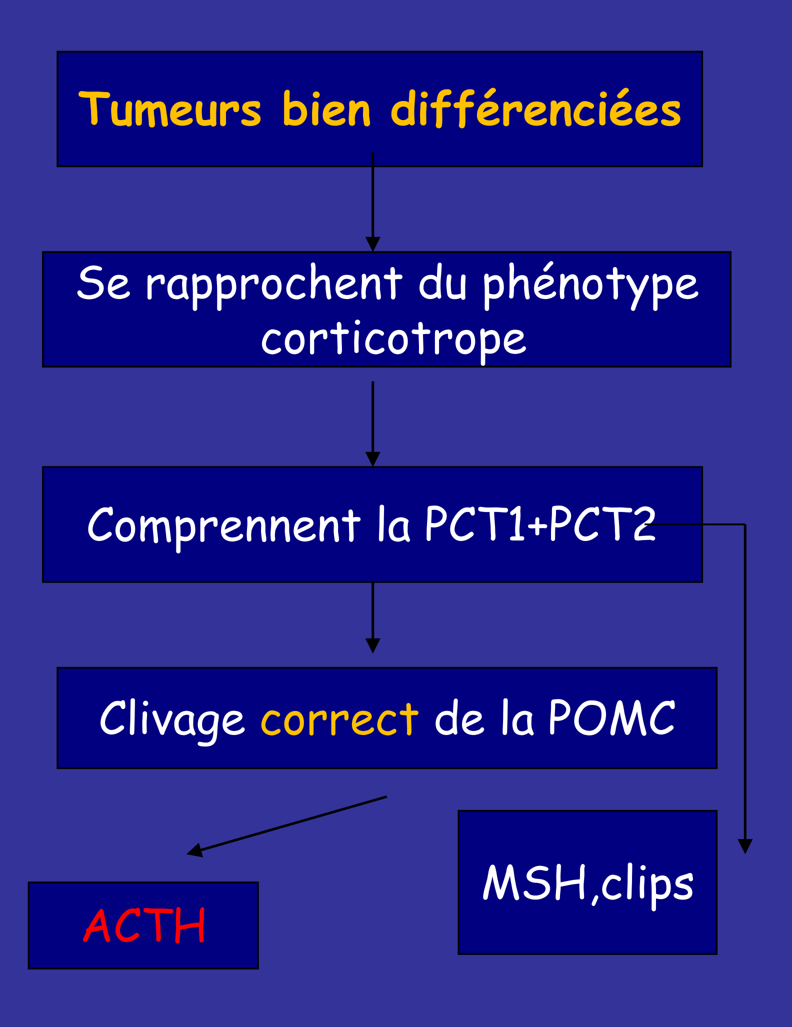
Syndrome de Cushing ACTH dépendant

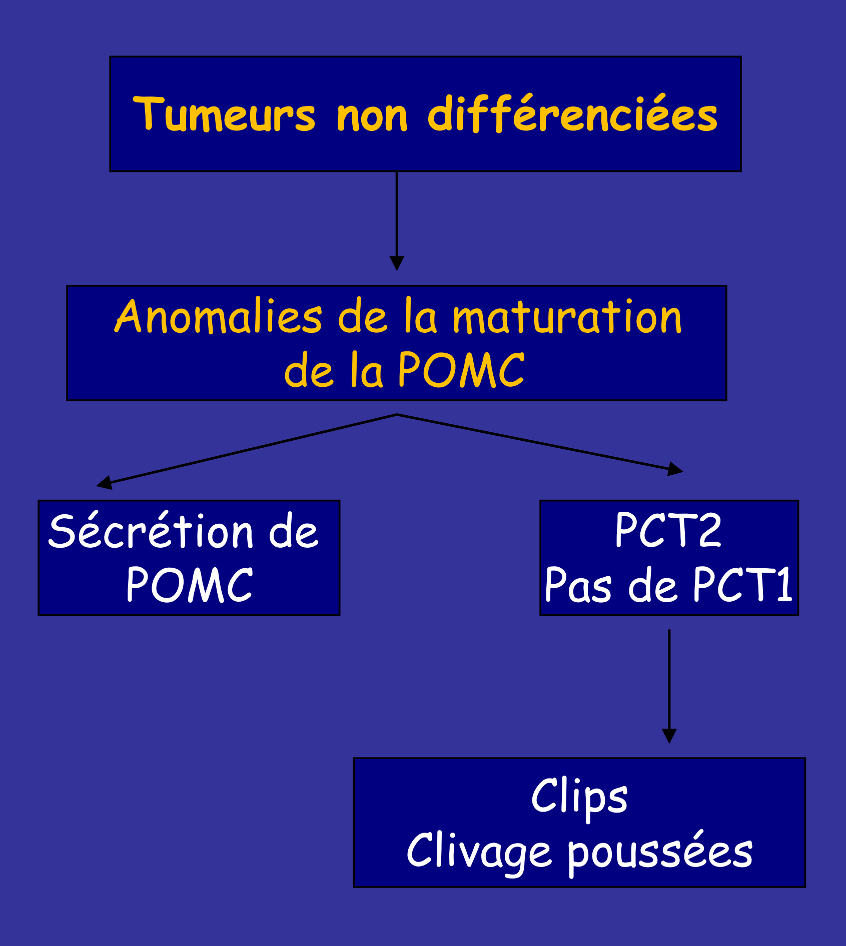
SC paranéoplasique

SCPN/Physiopathologie

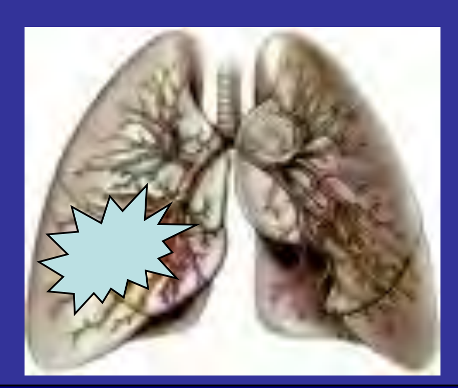


SCPN/physio pathologie





SCPN/Physiopathologie



Secrétions aberrante D'ACTH

- Gène ACTH:+
- PCT 2+/-
- Récepteur V3:0
- Taille ACTH hétérogène

Secrétions ectopique D'ACTH

- Gène ACTH:+++
- PCT 2+ PCT1-
- Récepteur V3:+++
- Taille ACTH:type HPP

Sources de la sécrétion ectopique d'ACTH

Carcinoides bronchiques

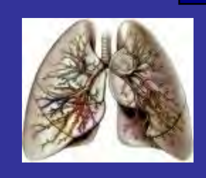
Carcinoides thymiques

CMT

Tm colique à petites cellules

Phéochromocytome

Carcinoides pancréatiques



Poumon petites cellules

mesothelium

Freinage fort

IRM HPP

BLPH/ ACTH

Catétérisme des sinus pétreux /CRF

TDM ,thoraco médiastinale ,abdominale

TCT,Chromogranine A,NSE,Dérivés méthoxylés, 5HIA

Octréoscan,pet scan

Je ne trouve rien
Epreuve du temps……

Ainsi dans le SC ACTH D

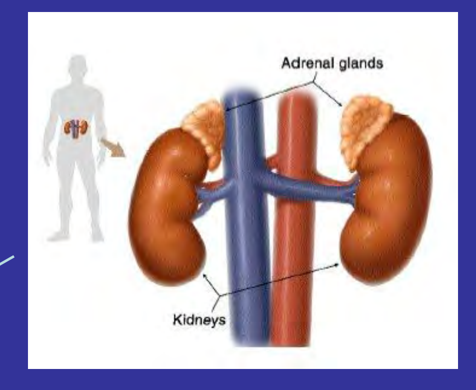
	Maladie de Cushing	SCPN
Signes cliniques	Classiques	AEG Ménanodermie++ Signes Tm sécrétante
ACTH	↗	↗↗↗
Freinage fort	Positif	négatif
BLPH/ACTH	<5	>5
IRM HPP	Adénome/RAS	RAS/sécretion ectopique CRH (rare)
CRH	positif	négatif
BLPH/ACTH	<5	>5
IRM HPP	Adénome/RAS	RAS/secretion ectopique CRH (rare)
Test LVP	positif	négatif

Maladie de Cushing — IRM

ACTH ↑ +Freinage fort -

Syndrome Para néoplasique → TDM abdominale
TDM thoracique
Echo cervicale
Prostatique…..

Le syndrome de Cushing non ACTH dépendant



Dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales

Hyperplasie macronodulaire

Adénome surrénalien cortisolique

Corticosurrénalome malin

Adénome surrénalien

- Le plus fréquent des Sd de Cushing non ACTH dépendant
- 2/3 des cas
- Clinique: signes cliniques habituels de l'hypercorticisme endogène sans mélanodermie, sans signes de virilisme

(sécretion cortisol+++)

Adénome surrénalien

- Biologie:
- Cycle du cortisol rompu
- Freinage faible négatif
- FLU ↗
- ACTH ↘ +++<5pg/ml

Adénome surrénalien

- TDM surrénalienne: TM bien limitée <5cm
- Riche en lipides
- Densité<10UH
- Prenant de façon modéré le contraste avec wash out rapide.

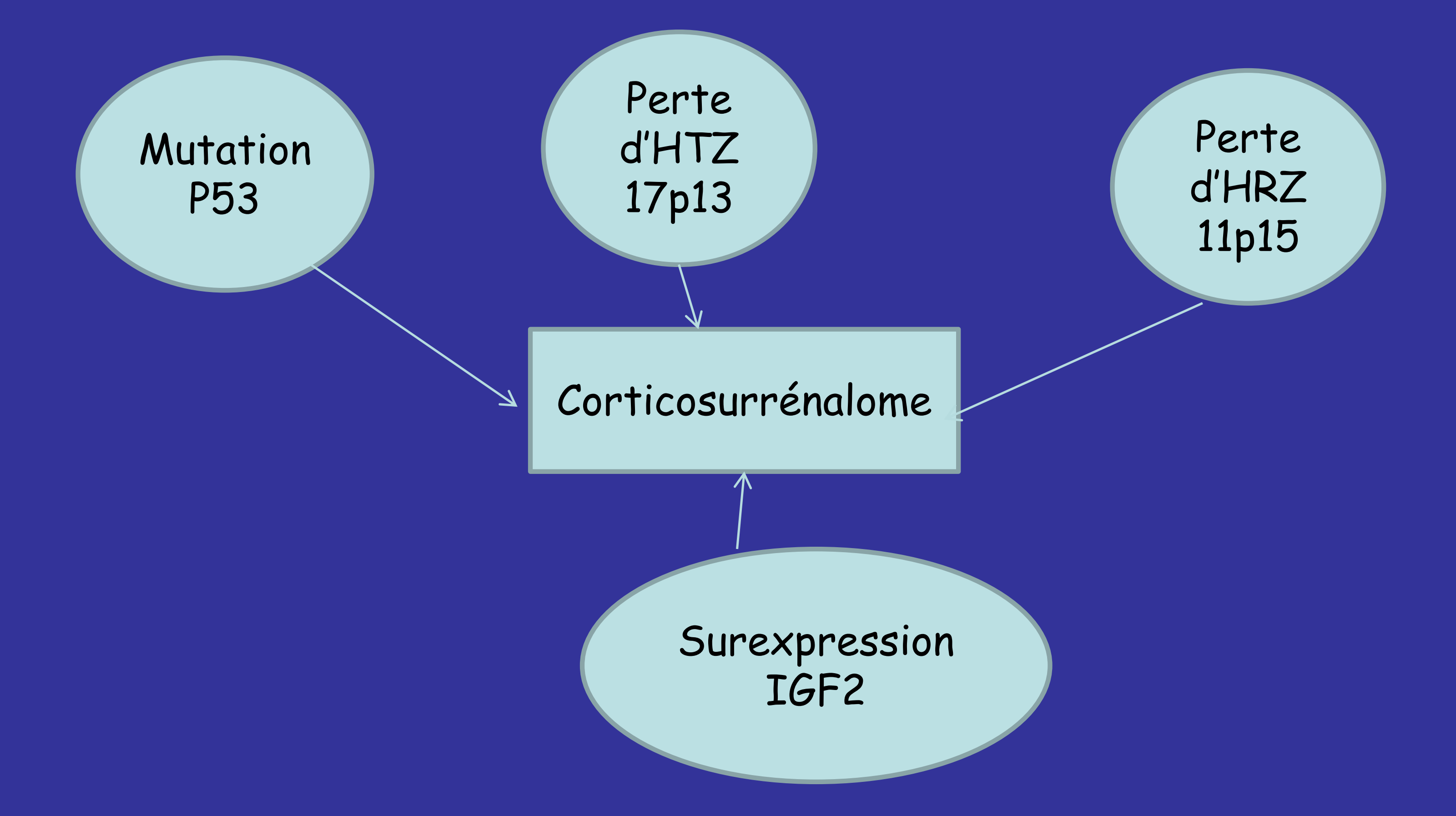
Sd de Cushing non ACTH D

Corticosurrénalome malin

Définition/Epidémiologie

- Tumeur maligne
- Cortex surrénalien
- Rare:0,1% des cancers
- Enfant:+++,Adulte 4-5 décades.
- Brésil+++,4/1M <15 ans
- Femme> homme; SR=1,5

Physiopathologie



Pathogénie

1-Syndrome de Widemann-Beckwith:

- Asymétrie corporelle,hyperinsulinisme,facies particulier:macroglossie ,omphalocèle.
- Anomalies de la région11P15:zone de synthèse de l'IGF-II
- Surexpression de l'IGFII dans la Tm

2-Li –Fraumeni:

AD

- Cancers des tissus mous :seins ,cerveau, leucoses
- Mutation germinale HTZ inactivatrice du gène suppresseur de tumeur P53.
- Enfants brésiliens:10x plus fréquent
- Mutation hCHK2:kinase phosphorile le P53
- Enfant et adulte jeune

Clinique

Chez la femme/Adolescente

- Syndrome de Cushing clinique
- Signes d'hyperandrogénie hirsutisme +++,acné ,séborrhée, troubles du cycle avec spanioménorrhée.
- **Signes de virilisme: raucité de la voix, hypertrophie clitoridienne ,golfes frontaux .**

Chez l'homme/adolescent

- Syndrome de Cushing
- Atrophie testiculaire
- Gynécomastie
- Conversion des androgènes en estrogènes.

Clinique :Chez les deux.

- Masse abdominale :+++(palpation, pesanteur)
- Douleurs abdominales
- Amaigrissement, anorexie
- Fièvre
- Thrombose veineuse
- Incidentalome surrénalien: Taille +critères radiologiques péjoratifs.

Bilan d'extension

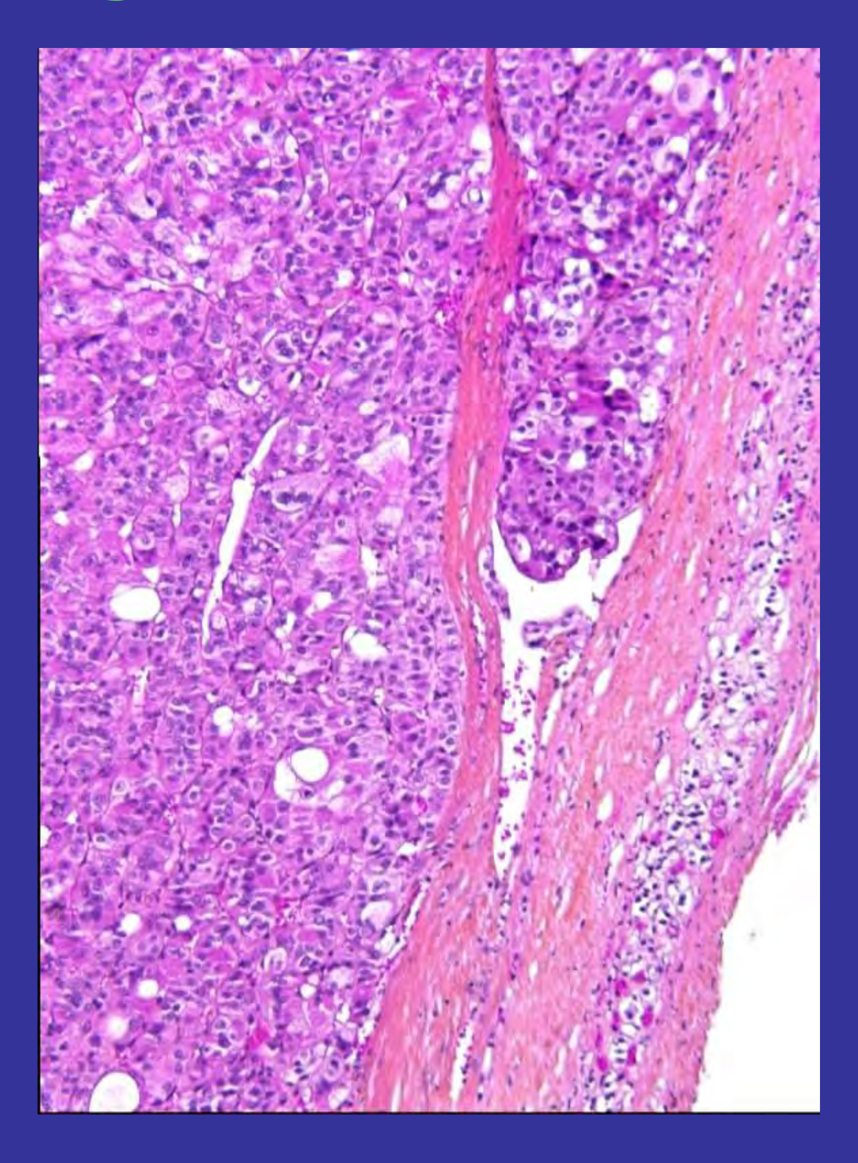
- TDM thoracique
- Scintigraphie osseuse
- IRM :de la VC‹
- TEP -FDG :complémentaire de l'imagerie et est réalisé systématiquement .

- StadeI:loccalisé à Surrénale
- Taille <=5cm
- Stade II:loccalisé à la surrénale ,Taille>5cm
- Stade III:gg+envahissement locorégional.
- Stade VI:organes adjascents+métastases

Histologie

- HISTOPRONOSTIC
- Score de Weiss (0 à 9)

- Grade nucléaire
- Nombre de mitoses
- Mitoses anormales
- Nécrose tumorale
- Architecture diffuse
- < 25% de cellules claires
- Franchissement capsulaire
- Invasion sinusoïdale
- Invasion veineuse
- Score < 3 : tumeur bénigne



Syndrome de cushing non ACTH D

Hyperplasie micronodulaire bilatérale des surrénales

Traitement

1-But :lutter contre l'hpercorticisme
Traitement de l'etiologie

2-Moyens

a)Médicaux: anticortisoliques de synthèse
OP'DDD(Mitotane),Kétokonazole
b)Chirurgicaux:
Chirurgie hypophysaire
Chirurgie surrénalienne:
adénome,corticosurrénalome

Chirurgie HPP/MC

- Dans la maladie de Cushing, la chirurgie trans-sphénoïdale est le traitement de première intention.

Le taux de guérison est de 45-85 %, globalement moins bon que chez l'adulte, avec une médiane de récidive plus courte.

Chirurgie hypophysaire

- Post op !:
- SPP(syndrome poluro poldypsique)
- IAH(insuffisance anté hypophysaire)
- Méningite

Le traitement médical

Inhibent la stériodogénèse surrénalienne

Action cytotoxique cellulaire

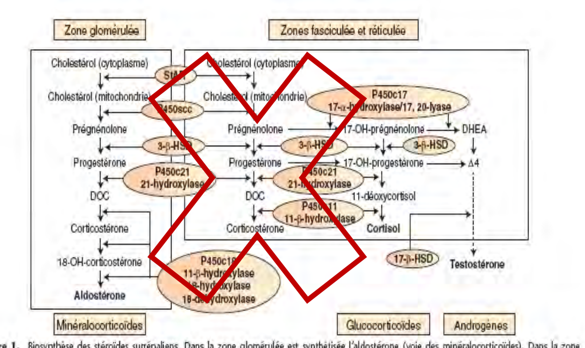
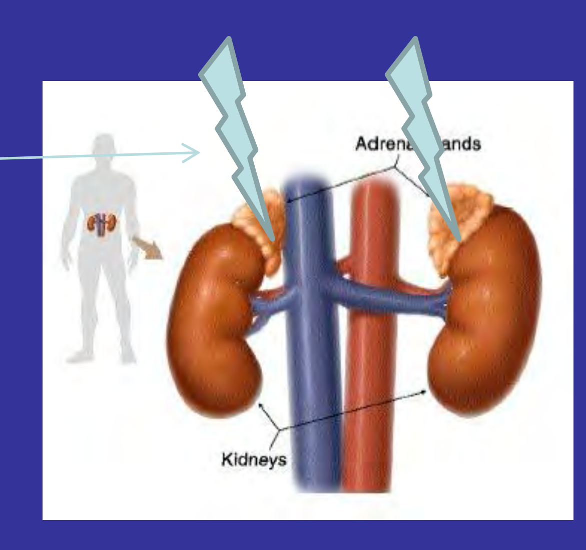


Figure 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Dans la zone glomérulée est synthétisée l'aldostérone (voie des minéralocorticoïdes). Dans la zone fasciculée est synthétisé le cortisol (voie des glucocorticoïdes) et dans la zone réticulée sont synthétisés les androgènes. DOC : désoxycorticostérone ; DHEA : déhydroandrostènedione ; Δ4 : delta 4-androstènedione (adaptée de Forest MG [1]).



Traitement médical

- Kétokonazole:
- Inhibe les étapes de la stéroidogénèse
- Cytochrome P450c17
- (2.5 mg/kg/jour).
- Effet antiandrogénique+++

L'enfant et la femme

- Risque d'insuffisance surrénalienne
- Bilan hépatique

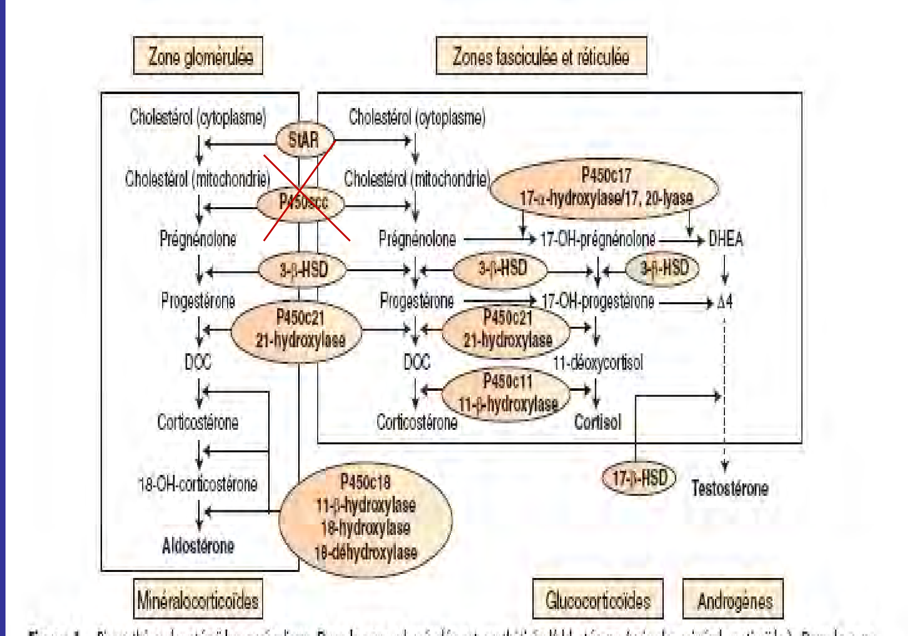


Figure 1. Biosynthèse des stéroïdes surrénaliens. Dans la zone glomérulée est synthétisée l'aldostérone (voie des minéralocorticoïdes). Dans la zone fasciculée est synthétisé le cortisol (voie des glucocorticoïdes) et dans la zone réticulée sont synthétisés les androgènes. DOC : désoxycorticostérone ; DHEA : déhydroandrostènedione ; Δ4 : delta 4-androstènedione (adaptée de Forest MG [1]).

Op'DDD

- Mitotane (Lysodren)cp 500mg
- (-) la synthèse des stéroïdes surrénaliens
- Action cytotoxique
- Dose:1,5-3,5g/m2/j → 4g/M2/j
- Risque d'insuffisance surrénalienne+++
- Rajouter Hydrocortisone
- Corticosurrénalomes malins ++
- Contrôle de la mitotanémie(10mg/l)

Effets secondaires

- Nausées, épigastralgies ,vomissements
- Myasthénie, paresthésies, confusion ,vertiges, somnolence ,troubles de l'équilibre,polynevrite,ataxie
- Hypercholéstérolémie ,hypertriglycéridémie
- Kaliémie,Bilan hépatique++(tubulopathies et hépatites médicamenteuses)

Chirurgie surrénalienne

- Après préparation médicale
- Surrénalectomie unilatérale dans les adénomes surrénaliens bénins ou corticosurrénalome malins
- Hydrocortisone en post op (15-25mg/m2):surrénale controlatérale au repos)
- Surrénalectomie bilatérale:
- Dans la MC en cas d'échec de la chirurgie hypophysaire ou contre indication ,ou dans le cadre de l'urgence

Surrénalectomie bilatérale

- Dans l'hyperplasie macro et micronodualire (Mc Cune Albright ou complexe Carney)
- SCPN (pas de possibilité de contrôler la sécrétion par la TM)
- Risque infetieux (sepsis de paroi,thromboses veineuses)
- Hydrocortisone à vie ++++
- Education++++
- Dans la MC :Syndrome de Nelson++

Chirurgie